Die Wirkung der Kombination L-Tryptophan mit Oxprenolol auf den menschlichen Schlaf.

ANTONI PIERGIES

1979

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr.H.Hippius)

Die Wirkung der Kombination L-Tryptophan mit Oxprenolol auf den menschlichen Schlaf.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin, verfaßt in einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Vorgelegt von

ANTONI PIERGIES

München 1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.H.Hippius

Mitberichterstatter: -

Dekan: Prof. Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Das serotonerge System	2
1.1.1	Biochemische Grundlagen	2
1.1.1.1	Einführung	2
1.1.1.2	Tryptophan	2-3
1.1.1.3	Serotonin-Synthese und Abbau	3
1.1.2	Serotonin als Neurotransmitter	4
1.1.3	Serotonin und Schlaf	5-6
1.2	Adrenerges System und Schlaf	7
1.3	Zentrale Wirkung der ß-Blockade mit Oxprenolol	7-8
1.4	ß-Blockade und Schlaf	8
1.5	Tierexperimente mit der Kombination L-Tryptophan und ß-Blocker	8
1.6	Ein Serotonin-NA-Mechanismus des Schlafes	8-9
2.	Aufgabenstellung	10
3.	Methoden	11
3.1	Versuchspersonen	11
3.2	Voruntersuchung	11
3.3	Bedingungen während des Versuches ...	11
3.4	Untersuchungsmethoden	11-12
3.5	Versuchsplan	11-12

		Seite
3.6	Datenanalyse	13
3.7	Index der Schlafvariablen	14-17
4.	Ergebnisse	18
4.1	Analyse der Teilabschnitte der Nacht	18
4.1.1	Erstes Drittel der Nacht	18
4.1.1.1	Schlaflatenzen	18
4.1.1.2	Schlafstadien	18-19
4.1.2	Schlafstadien im zweiten Drittel der Nacht	19-20
4.1.3	Schlafstadien im letzten Drittel der Nacht	20
4.2	Ganze Nächte	20
4.2.1	Schlafstadien	20-21
4.2.2	Kreislaufparameter	21
4.2.3	Subjektive Daten	21-22
5.	Diskussion	23-25
6.	Zusammenfassung	26-27
-	Literaturverzeichnis	-
-	Anhang	-

1. Einleitung.

Es gibt zwei Arten von Schlaf: den sogenannten orthodoxen Schlaf mit seinen charakteristischen vier EEG-Stadien und den sogenannten paradoxen Schlaf (PS), der periodisch auftritt und etwa 25% der gesamten Schlafzeit beansprucht. Der paradoxe Schlaf ist charakterisiert durch:

- kleine Amplitude (EEG), desynchronisiertes und schnelles EEG-Muster, ähnlich wie im Wachzustand;
- totales Verschwinden des Muskeltonus ;
- schnelle Augenbewegungen (REMs), begleitet durch ponto-genikulo-occipitale (PGO) scharfe Wellen.

Bei Menschen tritt nach der anfänglichen Periode des orthodoxen Schlafes, die ca. 60 bis 90 Minuten dauert, die erste REM-Periode von ca. 20 Minuten Länge auf. Danach wechseln sich diese zwei Schlafarten durchschnittlich in etwa fünf Zyklen während der Nacht ab.

Die biochemische Schlafforschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß der Mechanismus des Schlafes nicht mehr auf der passiven Relaxierung des aufsteigenden aktivierenden retikulären Systems beruht. Es wurden aktive Zentren mit spezifischen Substanzen im ZNS entdeckt, die in den Schlaf-Wach-Rhythmus eingreifen. Eine wichtige Rolle spielen hier das serotonerge System mit seiner schlafördernden Wirkung und das adrenerge System, das für den Wachzustand verantwortlich ist. Aus diesem Grunde werden zunächst die beiden Systeme und ihre Wirkungen dargestellt.

1.1 Das serotonerge System.

1.1.1 Biochemische Grundlagen.

1.1.1.1 Einführung.

Serotonin gehört zu den Indolalkylaminen, einer großen Gruppe von natürlichen und synthetischen Substanzen, deren gemeinsames Merkmal ein Indolkern, verbunden mit einer Alkylkette in der Position 3 des heterozyklischen Ringes, ist. Diese Struktur weisen viele Klassen von Hormonen, Neurotransmitter und psychomimetische Substanzen auf.

1.1.1.2 Tryptophan.

Die chemische Formel von Serotonin (5-HT) (siehe Abb.2) deutet auf einen engen Zusammenhang mit der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan hin. Viele andere biologische Substanzen von großer Wichtigkeit stammen von Tryptophan ab. Abbildung 1 zeigt die Umwandlungswege von L-Tryptophan und ihre relative Wichtigkeit (in %). Der Weg zu 5-Hydroxyindolen (also zu Serotonin) spielt dabei quantitativ eine geringe Rolle (nur 2%).

Tryptophan wird mit gewöhnlicher Nahrung in Mengen von ca. 0,5 bis 2 Gramm pro Tag eingenommen. Im Blut sind 90% des Gesamtplasma-Tryptophan (TPT) an Albumin gebunden. Der Rest wird als freie Fraktion - sog. FPT - transportiert. Es wurde gezeigt (MOIR und ECCLESTON 1968; WURTMAN und FERNSTROM 1972), daß FPT direkt den L-Tryptophan-Spiegel im Hirn und dadurch die Menge von 5-HT erhöht. C.N.CHEN et al. (1974) zeigen, daß in der ersten Hälfte der Nacht (von 23 bis 4 Uhr) FPT signifikant höher liegt als in der zweiten ($p < 0.01$). Auch die Streuung der FPT-Werte ist in der ersten Hälfte der Nacht größer. Bei Dreiteilung der Nacht sind die FPT-Werte

in dem ersten und dem zweiten Drittel signifikant höher als im letzten Drittel. Dagegen unterscheiden sich das erste und zweite Drittel der Nacht nicht signifikant. Das Gesamtplasma-Tryptophan (TPT) verändert sich während der ganzen Nacht nicht.

Ein Teil dieser Veränderungen kann auf dem Rhythmus der Cortikosteroide (Maximum 6 bis 9 Uhr; Minimum kurz nach Mitternacht) beruhen, die in der Leber Tryptophan-Pyrrolase für den Tryptophan-Abbau induzieren können.

1.1.1.3 Serotonin-Synthese und Abbau.

L-Tryptophan wird aktiv mit Hilfe katalisierender Mechanismen oder Permeasen durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert (s. Abb. 3) und intraneuronal zu 5-HTP (s. Abb. 2) und dann zu Serotonin (5-HT) umgebaut. Dabei ist die Tryptophan-Hydroxylase geschwindigkeitsbestimmend, weil das decarboxylierende System (aromatische Aminosäure-Decarboxylase) in ausreichenden Mengen vorhanden ist. Der Abbau von Serotonin erfolgt mit Hilfe von Enzym-Monoamino-Oxydase (MAO) zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd (5-HIAald) und dann mit Hilfe von Aldehyd-Dehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA). Weil die entstehende Säure (5-HIAA) nicht ohne weiteres aus dem Hirn diffundieren kann, bedarf es eines Transportsystems. - Es sind einige Substanzen bekannt, die den Transport- und Umwandlungsweg von L-Try bis 5-HIAA an bestimmten Stellen hemmen können. Die wichtigsten sind in der Abbildung 3 dargestellt. - Auch die Schlaf-Forschung bedient sich der hemmenden Einflüsse auf die Synthese von 5-HT, somit eines Mittels zur Veränderung des Serotoningehaltes im Hirn.

1.1.2 Serotonin als Neurotransmitter.

5-HT beeinflußt viele Prozesse. Es nimmt teil an der Thermoregulation (FELDBERG und MYERS 1965), dem emotionellen Verhalten (BRYSON 1971), depressiven Zuständen (McCLURE 1971) und auch vielleicht an psychotischen Zuständen (VanPRAAG 1967; SCHILKRUT 1969) teil. Alle diese Funktionen vermag Serotonin dank der Neurotransmitter-Eigenschaften an speziellen Hirn-Synapsen zu leisten. Die Neurotransmitter-Eigenschaften wurden durch folgende Tatsachen belegt:

- 5-HT-Neurone sind in spezifischen Gebieten des Hirns lokalisiert (hauptsächlich im Raphe Nucleus des Hirnstammes).
- 5-HT wurde in Nervenendigungen in subzellulären Fraktionen identisch mit Synaptosomen gefunden.
- Gemeinsames Auftreten von Systemen für 5-HT Herstellung und Inaktivierung.
- 5-HT wird von den Rückenmarksneuronen und Hirnscheiben nach elektrischer Stimulation freigelassen.
- 5-HT, angewandt mit Hilfe der mikroelektrophoretischen Technik, verändert elektrisches 'firing'-Muster der isolierten Neurone.
- Deutliche Beeinflussung des Verhaltens durch die Substanzen, die in den 5-HT-Metabolismus im Gehirn eingreifen (Reserpin, PCPA = Parachlorphenylalanin).

Auf die genaue Lokalisation der serotonergen Neurone und ihrer Verbindungen wird hier nicht näher eingegangen. Es muß aber erwähnt werden, daß mit Hilfe spezieller histochemischer Methoden dieses System mit ziemlicher Genauigkeit anatomisch lokalisiert und seine Integrität bestätigt wurde.

1.1.3 Serotonin und Schlaf.

Im Laufe der letzten Jahre wurden viele experimentelle Beweise für die schlafördernde Wirkung von Serotonin und seiner biochemischen Vorgänger geliefert. Hier einige Ergebnisse:
Experimente von JOUVET (1967) zeigten, daß nach i.v.-Injektion von dl-5-HTP bei Katzen nach einer Latenz von ca. 15 bis 20 Minuten ein Zustand ähnlich dem des langsamen Schlafes (aber wenig 'sleep spindels' = Aktivität mit der Frequenz 12-14/sec. im EEG) für 5 bis 6 Stunden auftritt.(REM und PGO-Aktivität waren nicht vorhanden; die Körperstellung in diesem Zustand war etwas anders als in 'normalem' Schlaf bei Katzen.)
WEITZMAN, RAPPOR et al. (1968) zeigten an Affen eine leichte Schlafverminderung nach geringer PCPA-induzierten 5-HT-Abnahme. Während der durch PCPA-induzierten Insomnia genügen kleine Injektionen von 5-HTP, um schnell und deutlich den Schlaf zu erzeugen. Experimente, bei denen die Raphe-Kerne zerstört wurden, zeigten gleichzeitige Verminderung des 5-HT-Gehaltes und Verkürzung des Schlafes. Bei Menschen verkleinern hohe Dosen von L-Tryptophan (5 bis 10 g) die REM-Latenz (EVANS und OSWALD 1966) oder erhöhen signifikant den langsamen Schlaf (SWS = slow wave sleep) bei normalen Versuchspersonen oder bei Insomnia-Patienten (HARTMANN 1971; WYATT 1970). Sogar in einer Dosis von 1 g - ähnlich wie in unserer Untersuchung - verkleinerte L-Tryptophan die Schlaflatenz um 50% (HARTMANN 1974).

Neben diesen Ergebnissen, die für eine serotonerge Hypothese des Schlafes sprechen, gibt es Daten, die auf andere Zusammenhänge hinweisen. Zum Beispiel zeigten JOUVET (1969) und DEMENT (1969), daß bei der PCPA-induzierten Insomnia bei Katzen PGO-Wellen auftraten, d.

h. es herrschte kein wirklicher Wachzustand. Nach chronischer PCPA-Anwendung bei Katzen (DEMENT 1969) kehrte nach 8 Tagen der Schlaf zu 70% der 'Baseline-Nächte'zurück. Gleichzeitig aber war der 5-HT-Gehalt sehr niedrig. Ähnliches wurde bei Ratten beobachtet. MOVRET, BOBILLIER und JOUVET (1968) fanden, daß ca. 220 Stunden nach Anwendung von PCPA der langsame Schlaf sich auf 85% der 'Baseline-Werte' erholte, der 5-HTGehalt aber nur 55% betrug. Außerdem zeigte sich, daß bei PCPA-induzierter Insomnia auch Chlorpromazin, das aber den 5-HT-Gehalt nicht erhöht, schlaferzeugend wirkt. In Experimenten von MICHEL und ROFFWARG (1967) verursachte ein longitudinaler Schnitt durch die Mitte des Hirnstammes eine deutliche Schlafreduktion. MANCIA (1969), der mit der Teilung der Brücke (Pons) Insomnia erzeugte, interpretiert die Zerstörung der Raphe-Kerne bei den Experimenten von JOUVET eigentlich als Zerstörung der schlafsynchronisierenden Fasern, die in der Brücke kreuzen und nicht als Serotonin-Abnahme per se. - In ähnlichen Experimenten, bei denen durch Verschiebung der Schnittebene ein großer Teil der Raphe-Kerne erhalten blieb, wurde Insomnia erzeugt.

Aus den oben angeführten Daten und Ergebnissen ist zu folgern, daß Serotonin und Schlaf eine kompliziertere Beziehung haben als die globale Feststellung 'je mehr Serotonin, desto mehr Schlaf'. Alles deutet darauf hin, daß eine Veränderung des 5-HT-Umsatzes an bestimmten Stellen im Hirn zusätzlich mit anderen chemischen Einflüssen auftreten muß, damit ein spezifisches neuronales Entladungsmuster entsteht, das die eigentliche Schlafsteuerung übernimmt. Das zweite System, das signifikant an der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt ist, ist das adrenerge System.

1.2 Adrenerges System und Schlaf.

Mit Hilfe der modernen biochemisch-pharmakologischen Methodik der Fluoreszenz-Histochemie und mit der Verfeinerung der Ausschaltungstechnik konnten neue Anhaltspunkte über die Funktion des Noradrenalins in der Organisation des Wachseins und des REM-Schlafes erarbeitet werden.

Eine Verminderung des zentralen NA-Spiegels durch Synthese-Hemmer (wie z.B. α-Methyl-Tyrosin) geht mit einer Verminderung des Wachanteils einher. Offenbar ist für das Wachsein ein gewisses NA-Bombardement des Vorderhirns (inklusive Cortex) von Bedeutung. Eine ähnliche Interpretation ergibt sich aus der Beobachtung, daß nach Vorbehandlung mit α-Methyl-Tyrosin keine Weckreaktion durch Amphetamin-Injektionen mehr verursacht werden kann. Zerstörung der vorderen Anteile des Locus coeruleus oder der von dort ausgehenden coeruleocorticalen adrenergen Faserbündel führt zu Hypersomnie, d.h. zur Zunahme von N-REM und REM-Schlaf.

Durch Reizung des Locus coeruleus kann eine 'arousal-reaction' ausgelöst werden, die durch i.v.-Injektion oder lokale (i.e. corticale) Applikation von ß-adrenergen Blockern vermindert werden kann.
α-adrenerge Blocker zeigen diesen Effekt nicht.
Somit beruht die Weckreaktion auf einer Aktivierung ß-adrenerger Systeme, die im Vorderhirn angreifen.

1.3 Zentrale Wirkung der ß-Blockade mit Oxprenolol.

P.TURNER (1972) prüfte die zentralen Wirkungen von Oxprenolol gegenüber Placebo. Der ß-Blocker wurde entweder i.v. oder per os gegeben (40 oder 80 mg OP). Die Parameter der Aktivität des ZNS wurden nach der Metho-

de von SMART und TURNER (1966 : critical flicker frequency) und HEDGES (1971: Hand-Auge-Koordination; Seriensubstraktion) bestimmt. TURNER fand keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo.

1.4 ß-Blocker und Schlaf.

W.G.NAYLOR (1972) hat gezeigt, daß Propranolol ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Oxprenolol hat. Die Untersuchung der Wirkung von Propranolol (D.L.F. DUNLEAVY et al., 1971) auf den menschlichen Schlaf ergab, daß dieser ß-Blocker in Dosen von 120 mg keinen signifikanten Effekt auf die Schlafvariablen hat.

1.5 Tierexperimente mit der Kombination L-Tryptophan und ß-Blocker.

Experimente an Katzen zeigten, daß eine Kombination von L-Tryptophan und L-Oxprenolol eine deutliche Schlafvermehrung herbeiführt, während die einzelnen Komponenten ohne wesentliche Wirkung sind. Die Zahl der Wachperioden war kleiner, dadurch der Schlaf 'ruhiger'. Der prozentuale Anteil von REM am Gesamtschlaf wurde nicht wesentlich verändert.

1.6 Ein Serotonin-NA-Mechnismus des Schlafes.

Verschiedene Forscher zeigten, daß das serotonerge Neuronensystem einen positiven Einfluß auf den Schlaf hat. Ein gegensätzlicher Effekt wurde dem NA-System zugeschrieben. - In einigen Zentren des Gehirns, z.B.

in der Area postrema des Nucleus des Tractus solitarius, das als EEG-synchronisierendes Zentrum bekannt ist, treten beide Systeme auf. Es gibt dort sowohl serotonerge Mechanismen mit Serotonin enthaltenden Neuronen als auch adrenerge Mechanismen mit NA-Neuronen. Es liegt nahe, ein 'Ineinandergreifen' beider Systeme, deren Wirkungen gemeinsam - aber in verschiedenem Sinne - das Schlafverhalten beeinflussen können, zu postulieren.

Man kann also spekulieren, daß ein Zwei-Komponenten-System vorhanden ist, dessen Einfluß auf den Schlaf eher von dem Verhältnis 5-HT/NA als von den absoluten Konzentrationen beider Substanzen abhängt. Dieser letzte Gedanke wurde als theoretische Grundlage für unser experimentelles Vorgehen gewählt.

2. Aufgabenstellung.

Aus dem Studium der Schlafliteratur der letzten Jahre geht hervor, daß ein Zwei-Komponenten-System der Schlafsteuerung existiert mit 5-HT und NA als Überträgersubstanzen. Global ausgedrückt hat Serotonin einen 'Plus-Effekt' auf den Schlaf, NA dagegen einen 'Minus-Effekt'. Die Struktur dieses Systems, die die quantitativen Abhängigkeiten des Schlafes von den Eingangsgrößen, den 5-HT- und NA-Konzentrationen, bedingt, scheint aufgrund der experimentellen Ergebnisse keinen einfachen linear-proportionalen Charakter zu haben. Es fehlen zur Zeit Daten, dies genau zu bestimmen. - Aus der Kybernetik ist in solchen Fällen folgendes Vorgehen bekannt: Man betrachtet ein unbekanntes System hinsichtlich seiner Struktur als eine 'black box' und gibt ihm stimulierende Einheitssignale. Aus der Art der Antwort können dann Aussagen über die dynamische Struktur des Systems gemacht werden. Ausgehend von der Annahme eines Zwei-Komponenten-Systems der Schlafsteuerung als Arbeitshypothese, bietet sich ein ähnliches Vorgehen an. Als erster Schritt bei der Prüfung der Validität dieses Modells wird eine Stimulierung mit einem temperierten 'alles'- und - 'nichts'-Signal gewählt, wobei hier 'alles' der Serotonin-Wirkung gilt und 'nichts' der adrenergen Komponente. - Es wird daher ein Versuch vorgeschlagen, in dem durch doppelte pharmakologische Manipulation am Schlaf-Wach-System eine schlafördernde Wirkung der Kombination L-Tryptophan und ß-Blocker Oxprenolol am Menschen untersucht werden soll. Dabei soll die Möglichkeit der Anwendung dieser Kombination bei Insomnien als Schlafmittel abgeschätzt werden.

3. Methoden.

3.1 Versuchspersonen.

Wir wählten 12 freiwillige Versuchspersonen (gegen Bezahlung) ohne psychiatrische Auffälligkeit in der Vorgeschichte im Alter von 18 bis 30 Jahren, 6 Frauen und 6 Männer. Frauen während der Menstruation wurden ausgeschlossen. - Die Versuchspersonen mußten mindestens 4 Wochen ohne Medikamente sein. Ausnahmen bildeten Antikonzeptiva, die gegebenenfalls während des Versuchs durchgehend genommen wurden.
In allen Voruntersuchungen mußte Normalität bewiesen sein.

3.2 Voruntersuchung.

a) Labor-Untersuchungen: Routine.
b) EKG vor und nach der Untersuchung; EEG vor der Untersuchung.
c) Aufnahmegespräch über Schlafverhalten und Ausfüllen eines Schlaf-Fragebogens (Schlafanamnese). Normales Schlafverhalten mußte vorliegen.

3.3 Bedingungen während des Versuches.

a) Keine anderen Medikamente außer Antikonzeptiva.
b) Normale Ernährung wie gewohnt; letzte Mahlzeit vor Versuch nicht später als 19 Uhr.
c) Kein Alkohol während der gesamten Versuchsperiode.

3.4 Untersuchungsmethoden.

Telemetrisch-polygraphische Ganznacht-Schlafableitung je zwei Versuchspersonen in einer Nacht, untergebracht

in zwei separaten Räumen (Telemetrie Intrinsic Polygraphie: Schwarzer 8-Kanal).
Die Ableitungen erfolgten nach RECHTSCHAFFEN und KALES mit Ausnahme des EOGs, wo eine differente Rechts-Links-Ableitung erfolgte.

3.5 Versuchsplan.

Alle Versuchspersonen haben in 8 aufeinanderfolgenden Nächten in der Klinik geschlafen. Die erste Nacht war als Adaptationsnacht gedacht, die zweite Nacht als 'baseline'; dann folgten 4 Medikationsnächte mit abwechselnd Kombination/Placebo mit randomisiertem Beginn mit Kombination oder Placebo. Zwei Kontrollnächte (recovery-Nächte) folgten.

Jede Versuchsperson kam um ca. 21 Uhr in die Klinik. Blutdruck und Puls wurden gemessen, Elektroden angeklebt und geeicht. Etwa eine Stunde vor dem 'Licht-aus', also ca. um 22 Uhr 15, erfolgte die Medikamenteneinnahme. Um 23 Uhr gingen die Versuchspersonen ins Bett. Blutdruck und Puls wurden erneut gemessen,und um ca. 23 Uhr 15 wurde das Licht ausgeschaltet. Das Schlafen erfolgte in abgedunkeltem Zimmer; Aufwachen ad libitum und Toilettenbenutzung wurde gestattet.

Subjektive Daten über Stimmung und Schlafverhalten wurden jeden Abend vor dem Versuch und jeden Morgen mit Hilfe von Fragebögen festgehalten. Am Morgen, kurz nach dem Aufwachen, wurden Blutdruck und Puls gemessen. Der Versuch wurde als 'Doppel-Blind-cross-over'-Studie durchgeführt.
Medikamente: 1 g L-Tryptophan + 40 mg L-Oxprenolol.

3.6 Datenanalyse.

S. Abbildung 4. - Die Ganznacht-Schlafableitungen wurden visuell mit Einteilung der Stadien nach RECHTSCHAFFEN und KALES ausgewertet und auf einen Auswertungsbogen übertragen. Zusätzlich zu den Schlafstadien wurden noch die Augenbewegungen (REMs) pro Seite (Seite = Epoche = Aufzeichnung von 30 Sekunden Länge) als erste Zusatzvariable und die Zahl der 3-Sekunden-Intervalle mit Körperbewegungen (movement arousals) pro Seite als zweite Variable bestimmt. Aus diesem Bogen wurden sie in den Computer eingegeben, wobei die Daten für jede Person auf einem separaten Band gespeichert wurden (sog. Datenband). - Ein Auswertungsprogramm errechnete für jede Nacht 117 Variablen (s. Index der Schlafvariablen). Die Auswertungen aus allen Datenbändern wurden auf ein Band übertragen (sog. Resultatband), auf welchem nur die 117 Variablen/Nacht für alle 8 Nächte und alle 12 Versuchspersonen gespeichter wurden (insgesamt 96 Nächte = 96 Bestandsnummern).

Für die statistische Analyse wurden Gruppen gebildet, d.h. alle Kombinations-, Placebo-, 'baseline-' oder 'recovery'-Nächte wurden in der gleichen Reihenfolge auf das sog. Arbeitsband übertragen. Falls beide Verum-Nächte mit Placebo-Nächten verglichen werden sollten, geschah das über Mittelwertbildung (spezielles Programm) für alle Variablen. - Mit Hilfe eines t-Test-Programmes für paarige Stichproben wurden dann die Gruppen statistisch verglichen und die Mittelwerte, Standardabweichungen, Differenzen der Mittelwerte und t-Werte ausgedruckt. Anhand der letzten wurde dann über die Signifikanz entschieden.

3.7. Index der Schlafvariablen

Variable Nr	Beschreibung		Abkürzung
1	Gesamtzeit im Bett in min.		TIB
2	Gesamtschlafperiode in min.		SPT
3	Gesamtschlafdauer in min.		TST
4	Schlaflatenz in min.		SL
5	Aufstehelatenz in min.		AL
6		(0	TS0
7		(1	TS1
8		(2	TS2
9	Gesamtstadium in	(3	TS3
10	min. während SPT	(4	TS4
11		(REM	TSR
12		(3+4	TS3+4
13		(1+2+3+4	TSN
14		(MT	TSMT
15		(0	P%S0
16		(1	P%S1
17		(2	P%S2
18	Stadiendauer	(3	P%S3
19	in % von SPT	(4	P%S4
20		(REM	P%SR
21		(3+4	P%S3+4
22		(1+2+3+4	p%SN
23		(MT	P%MT

Variable Nr.	Beschreibung		Abkürzung
24		(1	S%S1
25		(2	S%S2
26	Stadiendauer	(3	S%S3
27	in % von TST	(4	S%S4
28		(REM	S%SR
29		(3+4	S%S3+4
30		(1+2+3+4	S%SN
31	Gesamtzahl der Stadien-		TSS
	wechsel während SPT		
32		(0	SS0
33		(1	SS1
34	Stadienwechsel nach	(2	SS2
35	während SPT	(3	SS3
36		(4	SS4
37		(REM	SSR
38	Gesamtzahl der Einschlafversuche		SLS
39		(0	BL0
40		(1	BL1
41	Bettlatenz	(2	BL2
42	von in min.	(3	BL3
43		(4	BL4
44		(REM	BLR
45		(3	SL3
46	Schlaflatenz	(4	SL4
47	von in min.	(REM	SLR
48		(0	SL0
49	Schlafeffizienz		SE
50	REM/NREM-Verhältnis		R/N

Variable Nr.	Beschreibung	Abkürzung
51	Mittlere REM-Periodenlänge in min.	RPL
52	Mittlerer REM-Zyklus in min.	RCL
53	Mittlerer REM-Abstand in min.	RIL

Zusatzvariable

54		(0
55		(1
56		(2
57	Minuten während Stadium	(3
58		(4
59		(REM
60		(3+4
61		(1+2+3+4
62		(0
63		(1
64		(2
65	Abs. Häufigkeit	(3
66	während Stadium	(4
67		(REM
68		(3+4
69		(1+2+3+4
70		(0
71		(1
72		(2
73	Vorkommen in % der	(3
74	Gesamtstadiendauer von	(4
75		(REM
76		(3+4
77		(1+2+3+4

Variable Nr.	Beschreibung	Abkürzung
78		(0
79		(1
80		(2
81	Häufigkeit pro	(3
82	min. während Stadium	(4
83		(REM
84		(3+4
85		(1+2+3+4

Variablen Nr. 86 bis 117 für die zweite Zusatzvariable sind wie Nr. 54 bis 85 definiert.

Zu Definition einiger Schlafvariablen siehe Abb.5.

4. Ergebnisse

4.1 Analyse der Teilabschnitte der Nacht.

4.1.1 Erstes Drittel der Nacht.

4.1.1.1 Schlaflatenzen.

Die Schlaflatenzen zum Stadium 1 und Stadium 2 (= Schlaflatenz) wurden durch die Komedikation L-Tryptophan und Dopamerkel nicht verändert (s. Tab.7 und Abb.6). Die Schlaflatenzen bis zum Stadium 2 ($p < 0.05$) beinahe erreicht und Stadium REM zeigten eine Tendenz zur Erhöhung bei Verumbehörten. Auffallend war, daß dort die Streuung (Standardabweichung) der REM-Latenz-Werte höher war als bei Placebo. Dies kann mit einer größeren Streuung der TST-Werte am Anfang der Nacht in Zusammenhang gebracht werden (s. Abb.7).

4.1.1.2 Schlafstadien.

Bei Dreiteilung der Nachtschlafen auch Abschnitte von ca. 'n' Minuten Dauer (s. Tab.8). Die Schlaflatenzen zum Stadium 1 waren bei allen Nächten annähernd gleich (ca. 8 Minuten). Dies bedeutet etwa gleiche Schlafperioden von ca. 150 Minuten. - Das auffälligste Ergebnis im ersten Drittel der Nacht war die Verkleinerung von Stadium 3 von 4% (Mittelwert der beiden Placebo-Nächte = 28,3 Minuten; $p < 0.05$) bei Placebo-Nächten oder 2',3% (31,7 Minuten; $p < 0.05$) bei recovery-Nächten auf '4% (20,8 Minuten) bei Verumbehörten (s. Abb.8 und Tab.8). Dies hatte zur Folge, daß der langsame Schlaf SWS in diesem Abschnitt von 54,3 Minuten bei Placebo-Nächten auf 51 Minuten bei Verumbehörten anfiel ($p < 0.05$). Ähnliches, jedoch ohne Signifikanz wurde für recovery-Nächte beobachtet. Beim Vergleich des Anfalls in % von TST wurde

$p < 0,05$ beinahe erreicht. Dasselbe wurde im longitudinalen Vergleich bestätigt, wo die Signifikanzgrenze sogar $p < 0,01$ erreicht hat (D1 vs. P; D2 vs. P).

Obwohl andere Vergleiche keine signifikanten Unterschiede ergaben, ist es trotzdem interessant, einige Tendenzen festzustellen (s. Tab.3). TST war in den Verumnächten um ca. 10 Minuten kleiner als in Placebo-Nächten oder um ca. 7 Minuten kleiner als in 'recovery-Nächten'. Dies wurde durch erhöhte Wachzeit (Stadium SO; TST = SPT - SO) verursacht. Stadium 2 zeigte keine Veränderung; auch bei Stadium 4 ließ sich keine Tendenz feststellen. Das längste REM-Stadium wiesen die 'recovery-Nächte' auf. Der Mittelwert der beiden Nächte betrug ca. 16 Minuten. Bei der ersten recovery-Nacht erreichte das REM-Stadium sogar 19 Minuten, verglichen mit 10,5 Minuten in Verumnächten.

4.1.2 Schlafstadien im zweiten Drittel der Nacht.

Auffallend war die Erhöhung des langsamen Schlafes von 13,5% (20 Minuten) bei Placebo auf 21% (30,5 Minuten) in Verumnächten ($p < 0,05$). Ein Vergleich mit den recovery-Nächten ergab eine Erhöhung um 9% (von 12,4% = 18,5 Minuten auf 21,2% - $p < 0,01$). Diese Tendenz wurde gut sichtbar im longitudinalen Vergleich (s.Abb.9 und Tab.5). Stadium 2 zeigte ein umgekehrtes Verhalten und sank von 55% (85 Minuten) in Placebo-Nächten ($p < 0,01$) oder 53% (83 Minuten) in recovery-Nächten ($p < 0,01$) auf 44% (69 Minuten) in Verumnächten. Diese Signifikanzen wurden auch durch Vergleich der Schlafstadien-Zeiten in Minuten bestätigt.

Die Wachzeit SO, Stadium 1 und REM zeigten keinen Unterschied. Somit ging die Vergrößerung des langsamen Schla-

fes auf Kosten der Verminderung des Stadium-2-Anteils.

4.1.3 Schlafstadien im letzten Drittel der Nacht.

Ein Vergleich der Verumnächte mit Placebo ergab keinen signifikanten Unterschied. Lediglich im Vergleich mit recovery-Nächten trat ein signifikanter Unterschied im langsamen Schlaf auf, der von 8,5% (12,5 Min.) in Verumnächten auf 4,5% (7 Min.) in recovery-Nächten fiel ($p < 0,05$). Obwohl die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde, zeigte das REM-Stadium in den recovery-Nächten eine Erhöhung von durchschnittlich 9 Minuten im Vergleich mit den Verumnächten (s. Tab.6). - Aus dem Vergleich der Zeitdauer einzelner Stadien in diesem Abschnitt kann man ähnliche Tendenzen für S2/S3+4-Veränderungen feststellen wie im zweiten Abschnitt der Nacht, jedoch ohne statistische Signifikanz (s. Tab.6).

4.2 Ganze Nächte.

4.2.1 Schlafstadien.

Zwischen den Baseline-, Placebo- und Recovery-Nächten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in in allen 117 Schlafvariablen. Auch der longitudinale Vergleich brachte keine signifikanten Unterschiede (zwischen BL, D1, P, D2, R1- und R2-Nächten). Die Gesamtschlafdauer war in den Verumnächten (nicht signifikant) kleiner und betrug im Durchschnitt 441,5 Minuten, verglichen mit 458 Minuten in den Placebo-Nächten oder 461 Minuten in den Recovery-Nächten (s. Tab.7).

Stadium 2 hat sich unter der Kombinationswirkung signifikant verkleinert von 49,92 % (228,6 Min.; $p < 0,05$) in den Placebo-Nächten oder 48,94% (227,1 Min.; $p < 0,05$) in den Recovery-Nächten auf 46,03% (206,4 Min.) in den Verumnächten.

Der Prozentsatz des langsamen Schlafes erhöhte sich von 19,81% in den Placebo-Nächten ($p < 0,05$) oder 19,29% ($p < 0,05$) in den Recovery-Nächten auf 22,03% in den Verumnächten (s. Abb.10). Auffallend war der Vergleich der Recovery- mit den Verumnächten. Stadium 4 hat sich in den Recovery-Nächten um 11,5 Minuten verkleinert (von 11% auf 7,8%; $p < 0,01$). Gleichzeitig, obwohl die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$ nicht erreicht wurde, erhöhte sich der REM-Schlaf von 96 Minuten in Verumnächten auf 112,5 Minuten in den Recovery-Nächten.

4.2.2 Kreislaufparameter.

Puls

Bei der longitudinalen Verfolgung der Puls-Werte (s. Abb.12) ließ sich keine Tendenz feststellen. Obwohl bei der ersten Verumnacht der mittlere Puls vor dem Einschlafen 6,1 kleiner als in der vorhergehenden Baseline-Nacht war, fand dies keine Bestätigung bei der zweiten Verumnacht, verglichen mit der Placebo-Nacht.

Blutdruck

Sowohl systolische als auch diastolische Werte zeigten keine Tendenz (s. Abb.12).

4.2.3 Subjektive Daten.

Die subjektive Beurteilung der Stimmung und des Schlafes mittels Fragebögen ergab keinen signifikanten Unterschied. Lediglich in der Traumstimmung fand man eine Tendenz zu 'unangenehmen Träumen' während der Verumnächte. Da aber die Zahl der Träumer relativ niedrig war und die Grenze 'indifferent geträumt' nur leicht über-

schritten worden ist, sollte dieses Ergebnis zurückhaltend interpretiert werden (s. Abb.13). Auch der Depressionsindex blieb unverändert (s. Abb.14).

5. Diskussion.

Aus der Literatur ist bekannt, daß L-Tryptophan die Schlafzeit verlängert (23)(1), die Schlaflatenz herabsetzt (8)(9) und den langsamen Schlaf vermehrt (3)(23)(8). Die Beta-Blocker haben in der von uns angewandten Dosis keine zentrale Wirkung am Menschen gezeigt (s. 1.3 und 1.4). In der Kombination mit L-Tryptophan wirken sie aber bei Tieren schlafördernd. Die Ergebnisse unserer Untersuchung am Menschen mit der Kombination L-Tryptophan und Beta-Blocker werden anhand Abbildung 11 diskutiert. - Der Schlaf beginnt in den drei Vergleichsnächten (Placebo, Verum und Recovery) sehr ähnlich. (Siehe Bett- und Schlaflatenzzeiten Tab.1 und Abb.7.) Dann verläuft er aber unter Kombinationswirkung unruhig (mehr Wachzeit und Stadium 1 im ersten Abschnitt (nicht signifikant) der Verumnächte). Es tritt eine Verminderung des langsamen Schlafes auf, die auf Kosten der erhöhten Wachzeit zu gehen scheint und in der Verkleinerung von Stadium 3 begründet ist. Stadium 2 lag bei Verum-, Placebo- und Recovery-Nächten ungefähr gleich und betrug ca. 60 Minuten. - Im zweiten Abschnitt der Nacht kommt es zur Erhöhung des langsamen Schlafes, die durch eine Verminderung von Stadium 2 kompensiert wird. Beide Komponenten des langsamen Schlafes (Stadium 3 und Stadium 4) werden erhöht. Bis dahin hat sich die Schuld des langsamen Schlafes aus dem ersten Abschnitt kompensiert. Andere Schlafstadien zeigen keine Veränderungen. - Im dritten Abschnitt der Nacht dauert diese Entwicklung weiter an, aber in weit geringerem Ausmaß (die S2/SWS-Veränderungen sind nicht signifikant). Das ergibt eine weitere Steigerung des langsamen Schlafes und eine Verminderung von Stadium 2. Der globale Vergleich der Verum-, Placebo- und Recovery-Nächte untereinander bringt eine Stei-

gerung des langsamen Schlafes in Verumnächten um ca. 6 Minuten (2% von TST) vs. Placebo-Nächten oder um ca. 8 Minuten (3%) vs. Recovery-Nächten. Die Signifikanz dieser Veränderung ($p < 0,05$) muß vorsichtig betrachtet werden angesichts kleinerer TST-Werte in Verumnächten (die Schlafdauer betrug 441 Minuten in Verum-,458 in Placebo- und 461 Minuten in Recovery-Nächten). Außerdem wurde dieses Ergebnis bei dem longitudinalen Vergleich (BL, D1, P, D2, R1 und R2) im Vergleich der Länge von SWS in Minuten und der Schlafperioden-Prozente nicht bestätigt. Interessant scheint der Vergleich der Verum- mit den Recovery-Nächten: Die REM-Erhöhung der Recovery-Nächte (obwohl nicht signifikant) und die gleichzeitige Verminderung des langsamen Schlafes (durch Abnahme von Stadium 4 ($p < 0,01$) deuten auf einen möglichen REM-Recovery-Effekt.

Wie sieht jetzt das Zweikomponenten-System der Schlafsteuerung im Lichte dieser Daten aus ? - Allgemein muß festgestellt werden, daß die Evidenz nicht eindeutig ist und die Ergebnisse auch nicht hochsignifikant für diese Hypothese sprechen. Es gibt aber drei Tatsachen, die die Gültigkeit dieses Modells belegen können:

1. Es kommt im zweiten und dritten Abschnitt der Verumnächte zur Erhöhung des langsamen Schlafes, was als die Wirkung der serotonergen Komponente angesehen werden kann.

2. Nach Absetzen der Kombination trat eine deutliche Verminderung des langsamen Schlafes in den Recovery-Nächten auf (durch Abnahme von Stadium 4; $p < 0,01$), was als Ergebnis der Verminderung der serotonergen Komponente gedeutet werden kann. Warum diese Signifikanz

auch bei Placebo-Nächten nicht erreicht worden ist, kann an dem jugendlichen Alter der Versuchspersonen liegen. HARTMANN und CRAVENS (9) haben nämlich bewiesen, daß junge Versuchspersonen im Alter von 21 bis 35 Jahren ähnlich wie in unserem Versuch schlechter mit Placebo als ohne Medikation schlafen (REM-Zeit kürzer; Wachzeit länger).

3. Die Aufhebung der Beta-Blockade bringt (beinahe signifikant) eine REM-Erhöhung in Recovery-Nächten mit sich, was einer Entfaltung der adrenergen Wirkung entspricht.

Schwierigkeiten bereitet die Deutung der SWS-Unterdrückung im ersten Drittel der Nacht. Das Verzögern des langsamen Schlafes (die Schlaflatenzen zum Stadium 3 und REM zeigten eine Tendenz zur Erhöhung in Verumnächten) und seine bedeutende Verminderung in diesem Abschnitt weisen auf einen antagonistischen Einfluß der Kombination auf den Schlaf des Menschen hin. Diesem SWS-Verhalten liegen wahrscheinlich unterschiedliche zeitliche Wirkungen beider Komponenten oder ihrer Metaboliten zugrunde. Es scheint, daß die synergistische Beeinflussung der Schlafmechanismen erst im zweiten Abschnitt der Nacht möglich ist. Aus dem Wirkungsspektrum der Kombination L-Tryptophan und Oxprenolol beim Menschen kann man folgende Schlußfolgerungen ziehen:

- L-Tryptophan und Oxprenolol könnten bei Schlafstörungen im zweiten Drittel der Nacht eingesetzt werden,

- evtl. in Kombination mit den schlaflatenzverkürzenden Mitteln.

2. Zusammenfassung.

Nach der Hypothese von M.Jouvet wird der Schlaf-Wach-Zyklus durch zwei Systeme gesteuert. Das serotonerge System (mit 5-HT als Transmitter) ist für den Schlaf verantwortlich, das noradrenerge System dagegen für den Wachzustand.

Durch doppelte pharmakologische Manipulation, d.h. durch eine Erhöhung des Serotoninspiegels bei gleichzeitiger Blockierung der adrenergen Rezeptoren hat man versucht, eine schlafinduzierende Wirkung zu erzielen.

Methoden: 12 Versuchspersonen - 6 Männer und 6 Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren - haben eine Stunde vor dem Schlafbeginn 1 g L-Tryptophan und 40 mg Oxprenolol bekommen. Nach einer Adaptations- und einer Baseline-Nacht bekamen sie in den folgenden 4 Nächten abwechselnd Placebo oder Kombination, wobei der Beginn mit der Kombination oder Placebo randomisiert war. Im Anschluß folgten zwei Recovery-Nächte. Die Doppel-Blind-cross-over-Studie garantierte eine objektive Durchführung der Untersuchung. Polygraphische Ganznacht-Schlafableitungen von jeweils 2 Versuchspersonen (in getrennten Räumen) pro Nacht wurden telemetrisch registriert und dann nach RECHTSCHAFFEN und KALES ausgewertet. Subjektive Daten wurden mit Hilfe von Fragebögen erfaßt. 17 Schlafparameter wurden statistisch mit Hilfe des t-Tests für paarige Stichproben untersucht.

Ergebnisse: Verglichen mit Placebo-Nächten erhöhte sich der Langsame Schlaf (Stadium 3 und 4) = SWS in Prozenten der gesamten Schlafzeit (TST) unter der Tryptophan-Oxprenolol-Wirkung um über 28 ($p < 0,05$). Der Stadium-2-Anteil (% von TST) verkleinerte sich um 48 ($p < 0,05$).

Dieser Effekt trat hauptsächlich im zweiten Drittel der Nacht, wo SWS sich von 13,5% in Placebo auf 21% in Kombinationsnächten erhöhte ($p < 0,05$) auf. Im ersten Drittel der Kombinationsnächte verringerte sich der langsame Schlaf von 43% unter Placebo auf 35% ($p < 0,05$ nicht ganz erreicht), während Stadium 3 sich signifikant ($p < 0,05$) von 19% (Placebo) auf 14% (Kombination) verkleinerte. - Von früheren Studien ist bekannt, daß L-Tryptophan in einer Dosis von 1 Gramm die Schlaflatenz signifikant verkürzt. Da die Schlaflatenz unter Kombination nicht verändert wurde und die Schlaflatenzen bis Stadium 3 und Stadium REM eine Tendenz zur Erhöhung zeigten, handelt es sich hier wahrscheinlich um einen antagonistischen Effekt, wobei die Zusammenhänge sicherlich komplizierter sind. Der Vergleich der Verum- und der Recovery-Nächte lieferte indirekte Beweise für das Zweikomponenten-System der Schlafsteuerung. Nach Absetzen der Kombination fiel der SWS (Abnahme der serotonergen Wirkung) ab, und der REM-Schlaf erhöhte sich (Zunahme der adrenergen Wirkung ohne Beta-Blocker). Andere Schlafvariablen, Kreislaufparameter und subjektive Beurteilung der Stimmung und des Schlafes zeigten keinen Unterschied.

Diskussion:

Die Ergebnisse zeigen eine anfängliche Unterdrückung des langsamen Schlafes durch die Kombination L-Tryptophan und Trasicor, der eine deutliche Erhöhung von SWS im zweiten Drittel der Nacht folgt. Dies kann durch unterschiedliche zeitliche Wirkung beider Komponenten verursacht sein. Aufgrund dieses Wirkungsspektrums wird die Kombination von L-Tryptophan und Beta-Blockern bei Schlafstörungen während späterer Teile der Nacht vorgeschlagen.

Tab.1: Bett- und Schlaflatenzen.

	Latenz		BL	D1	P	D2	R12	D12	P12	BPR
N=12	BL1	M	9.20	8.04	7.08	8.29	10.05	8.16	7.85	9.00
		SD	6.46	7.93	5.85	11.14	7.19	8.99	7.20	6.56
	BL2	M	14.66	15.66	14.08	15.34	16.33	15.60	15.00	15.75
		SD	6.22	9.83	8.34	12.36	9.35	11.17	9.03	7.34
N=11	SL3	M	11.9	14.59	12.72	16.09	12.84	15.34	12.13	
		SD	3.36	5.11	4.39	4.87	2.33	4.59	3.66	
	SLR	M	88.09	92.18	77.18	93.72	80.79	92.39	81.81	
		SD	29.21	38.11	16.6	34.37	22.63	29.56	14.91	

Abkürzungen:

BL = 'Baseline'-Nacht.
D1 = Erste Verumnacht (drug-Nacht).
P = Placebo-Nacht zwischen Verumnächten.
D2 = Zweite Verumnacht.
R1, R2 = Beide 'Recovery'-Nächte.
D1, D2 = Beide Verumnächte.
P1, P2 = Beide Placebo-Nächte
BPR = Alle Nächte ohne Medikamente.
M = Mittelwert.
SD = Standardabweichung.

Tab.2: Schlafstadien des langsamen Schlafes, Stadium 3, 3 und 4 in Minuten und % von TST (= Gesamtschlaf).

		BL	D1	P	D2	R1	P12	D12	R12
S%S3	M	20.89	14.94	23.55	12.71	19.65	18.96	13.82	21.32
	SD	11.37	8.90	9.19	6.99	12.19	6.92	7.31	10.02
S3	M	31.00	22.41	35.45	19.16	29.00	28.45	20.79	31.77
(min)	SD	20.50	12.94	14.07	11.07	18.78	10.23	10.76	15.22
S3+4	M	60.16	55.83	71.83	49.91	63.50	64.45	52.87	62.45
(min)	SD	23.71	27.06	18.52	25.62	21.19	17.05	25.37	17.04

Tab.3: Nichtsignifikante Schlafstadien (in Min.) im ersten Drittel der Nacht.

	BL	D1	P	D2	R1	P12	D12	R12
TIB	161.87	158.58	159.66	162.25	159.95	161.68	160.41	161.18
SPT	152.70	150.54	152.70	154.04	152.04	153.89	152.29	152.22
TST	141.04	140.00	151.25	140,20	143.00	149.81	140.10	146.70
S0	11.67	10.54	1.46	13.83	9.04	4.08	12.19	5.21
S1	10.20	18.50	8.75	10.87	8.79	9.95	14.68	9.12
S2	59.08	57.75	57.62	64.91	50.79	62.35	61.33	58.50
S4	29.16	33.41	36.37	30.75	34.50	36.00	32.08	30.68
REM	11.20	7.41	12.83	13.91	18.70	12.75	10.66	15.83

Tab.4: Nichtsignifikante Schlafstadien (in Min.) im zweiten Drittel der Nacht.

	BL	D1	P	D2	R1	P12	D12	R12
TIB	162.20	158.79	159.75	162.37	160.16	161.77	160.58	161.43
TST	151.66	155.50	147.62	151.37	153.16	154.29	153.43	155.54
S0	10.54	3.29	12.13	11.00	10.00	7.48	7.15	5.89
S1	5.95	5.37	8.70	8.66	5.79	8.02	7.02	7.43
S3	14.70	18.70	12.50	21.95	16.45	15.75	20.33	15.20
S4	9.54	11.04	1.20	9.37	3.62	4.18	10.20	3.22
REM	44.62	45.08	39.75	43.91	44.87	40.89	44.50	45.60

Tab.5: Stadium 2 und der langsame Schlaf im zweiten Drittel der Nacht.

		BL	D1	P	D2	R1	P12	D12	R12
S%S2	M	48.47	45.14	58.06	42.51	52.26	55.46	43.82	52.86
	SD	14.99	11.02	11.79	12.08	11.67	8.89	9.00	8.17
S%S3+4	M	17.12	19.20	10.53	23.20	13.62	13.42	21.20	12.39
	SD	14.02	9.01	10.27	14.64	10.60	7.03	10.05	6.55
S2 (min)	M	76.25	71.25	85.00	66.20	81.46	84.75	68.72	83.02
	SD	29.15	22.32	22.92	25.35	24.00	16.34	19.10	17.56
S3+4 (min)	M	24.25	29.75	13.70	31.33	20.08	19.93	30.54	18.43
	SD	18.75	14.41	12.13	14.55	15.75	9.40	10.52	9.47

Tab.6: Schlafstadienlängen in Minuten im letzten Drittel der Nacht.

	BL	D1	P	D2	R12	D12	P12.
TIB	161.87	158.58	159.66	162.25	161.18	160.41	161.68
TST	151.66	144.08	153.29	147.08	157.16	145.58	147.64
S0	3.17	9.42	2.17	10.05	1.5	9.73	8.00
S1	17.25	14.00	13.45	14.04	14.85	14.02	14.54
S2	77.75	75.54	83.41	77,41	83.91	76.47	81.45
S3	8.95	7.91	6.12	7.66	5.79	7.79	3.97
S4	1.91	3.87	4.08	5.45	1.20	4.66	2.04
REM	44.75	41.04	45.00	40.91	49.93	40.97	44.14
S3+4	10.87	11.79	10.20	13.12	7.00	12.45	6.02
AL	7.04	5.08	4.20	5.12	2.52	5.10	6.04

Tab.7: Schlafstadienlängen in Minuten in den ganzen Nächten.

	BL	D1	P	D2	R12	D12	P12
TIB	486.33	476.37	479.33	487.16	485.60	481.77	485.43
TST	444.50	444.20	464.45	438.70	460.89	441.45	457.85
S0	27.75	19.16	4.62	34.83	13.52	27.00	15.64
S1	33.50	37.87	30.91	33.58	30.14	35.72	32.56
S2	213.08	204.54	226.08	208.25	227.16	206.39	228.60
S3	54.66	49.04	54.08	48.83	52.45	48.93	48.16
S4	40.62	48.33	41.66	45.58	35.47	46.95	42.22
REM	100.58	93.58	97.58	98.75	112.43	96.16	97.68
S3+4	95.29	97.37	95.75	94.41	87.93	95.89	90.39

Abb.1: Metabolische Umwandlungswege von L-Tryptophan.

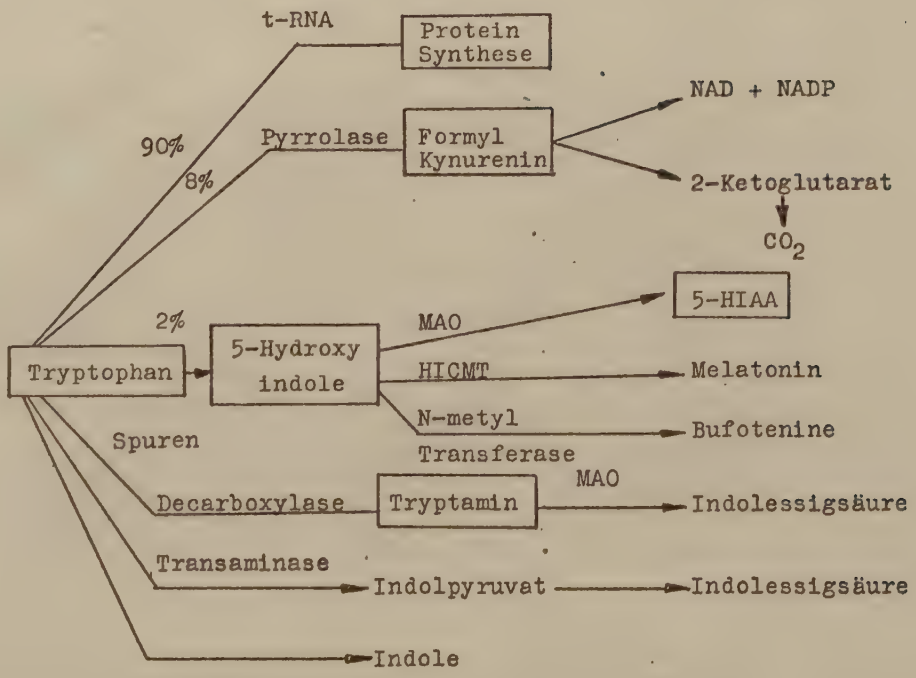


Abb.2: Biochemische Umwandlung von L-Tryptophan.

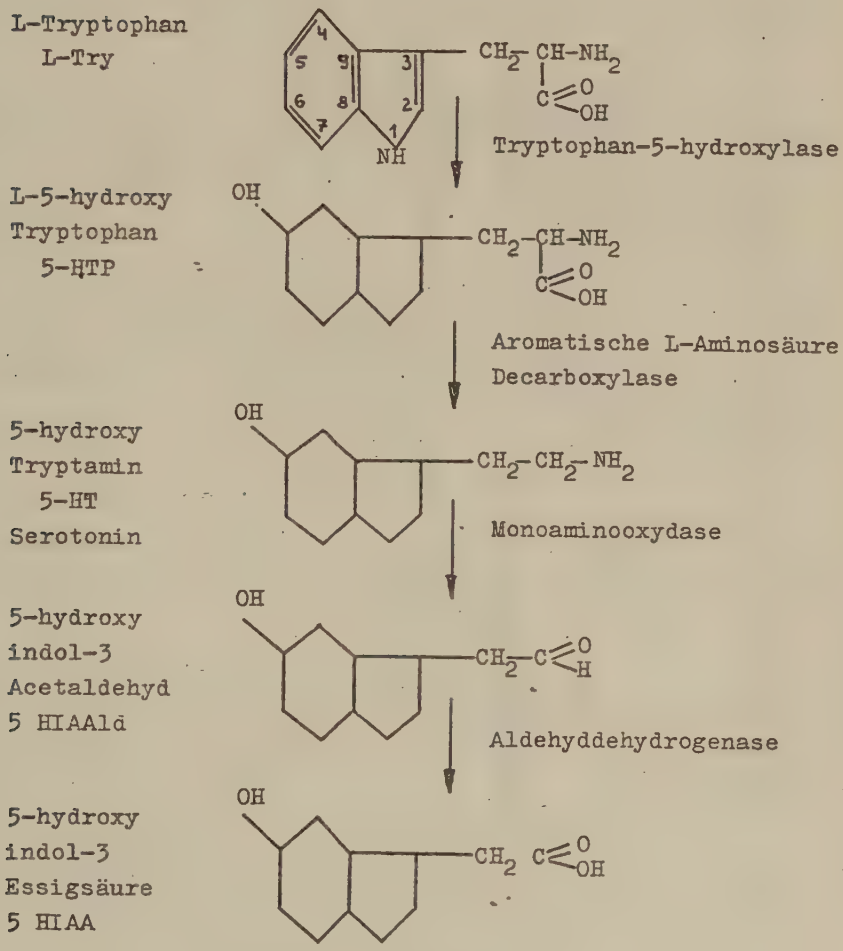


Abb.3: Biochemische Umwandlung und Hemmung von L-Tryptophan im Gehirn.

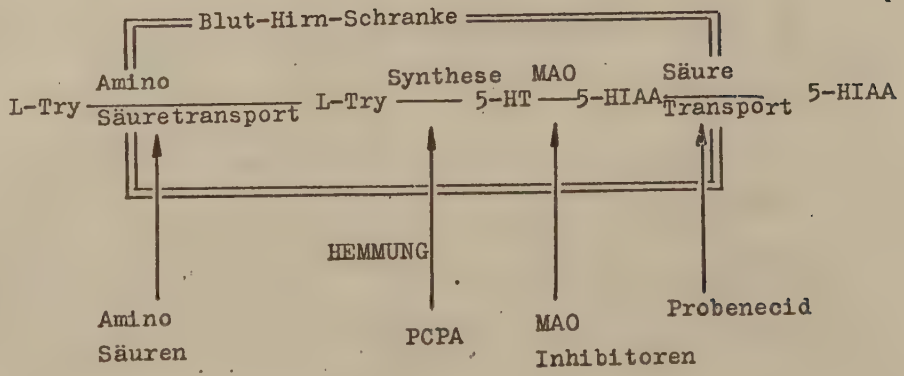


Abb.4: Datenverarbeitungsschema.

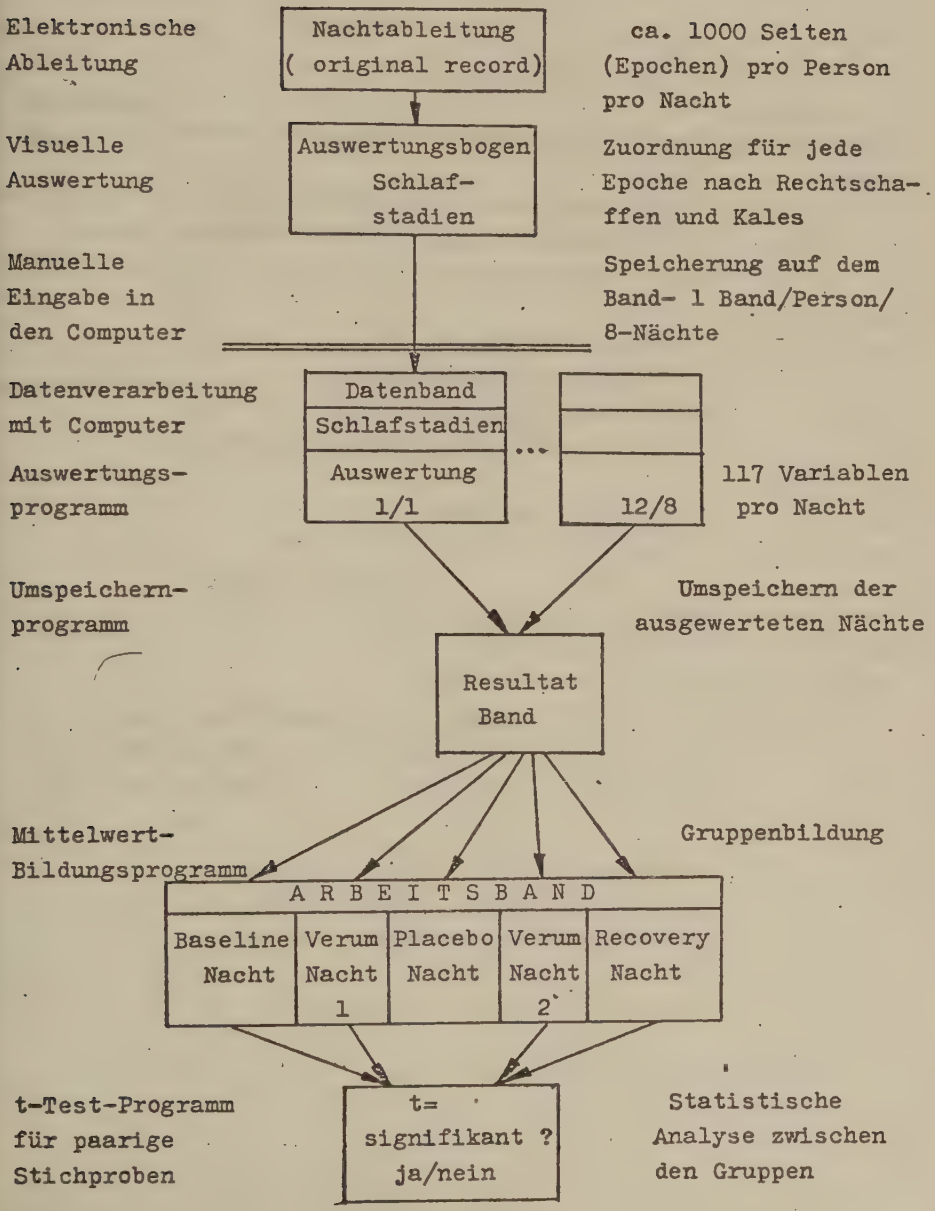


Abb.5: Definition der Schlafvariablen.

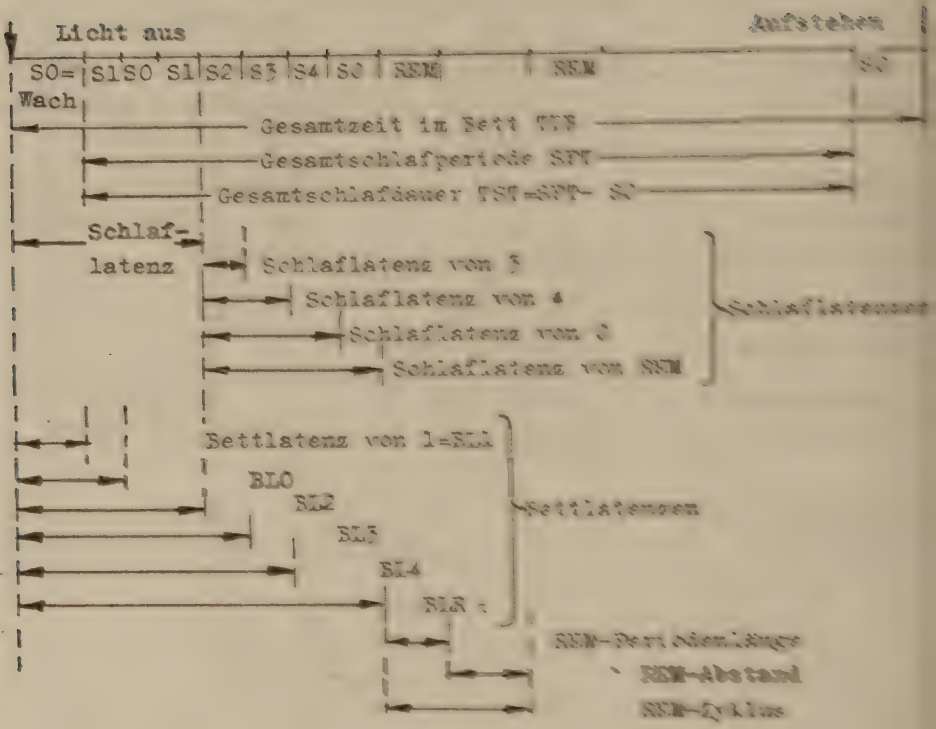


Abb.6: Bettlatenzen; N = 12.

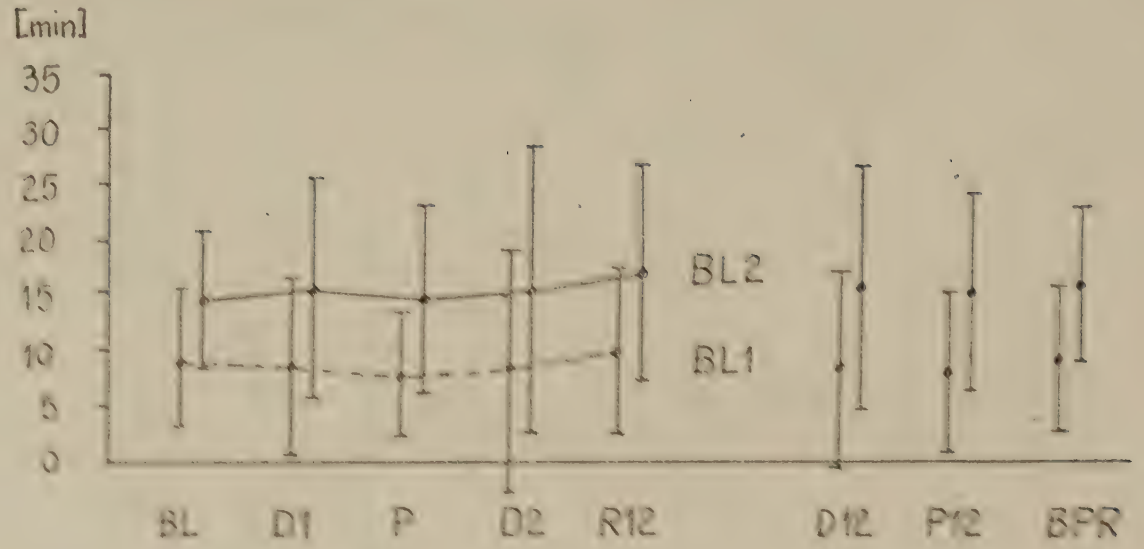


Abb.7: Schlaflatenzen zum langsamen und REM-Schlaf.

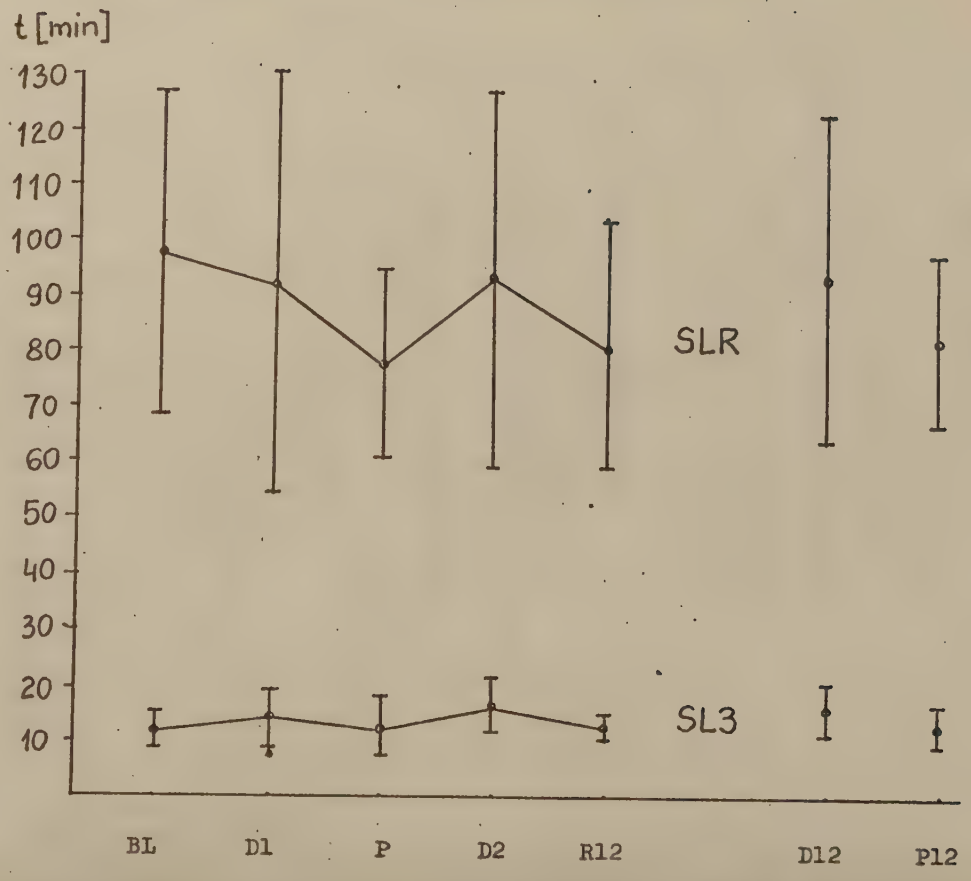


Abb.8: Signifikante Unterschiede in Schlafstadien im ersten Drittel der Nacht.

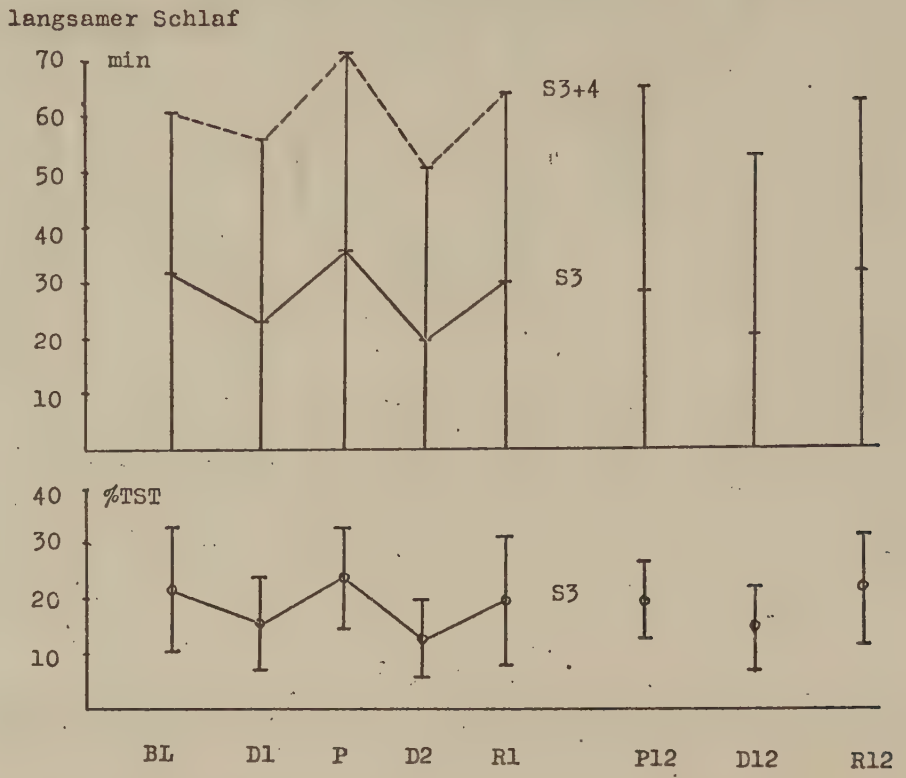


Abb.9: Signifikante Unterschiede in Schlafstadien im zweiten Drittel der Nacht.

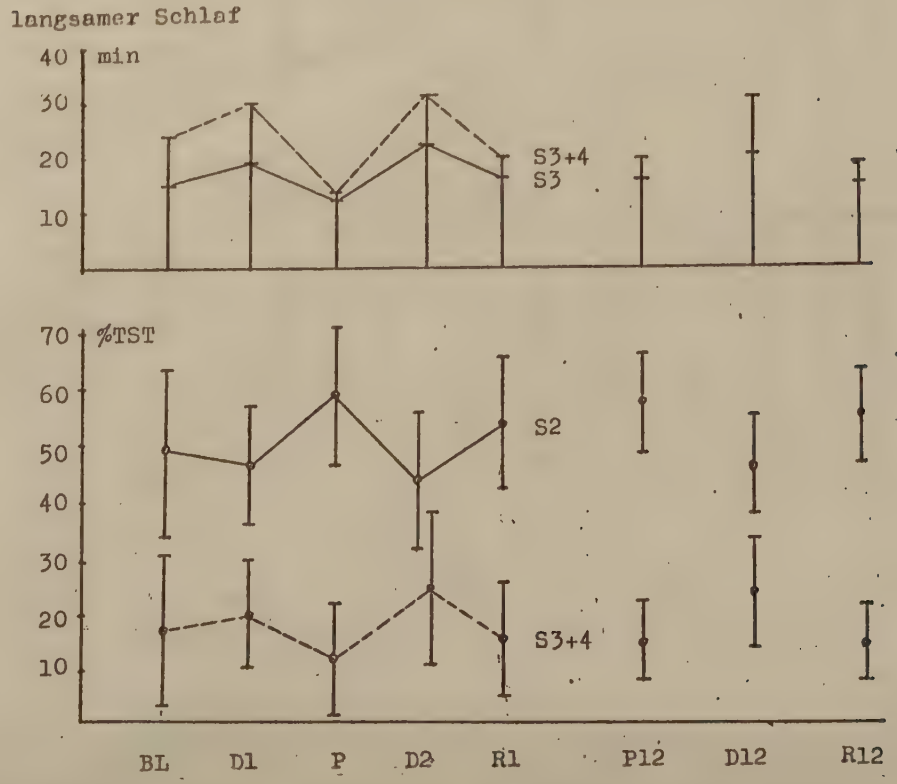


Abb.10: Vergleich der Placebo-, Verum- und Recovery-Nächte (N = 12).

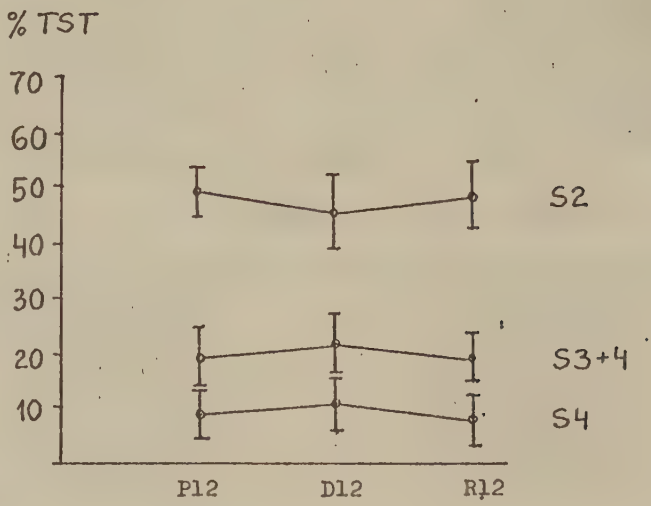


Abb.11: Stadienlängen (in Minuten).

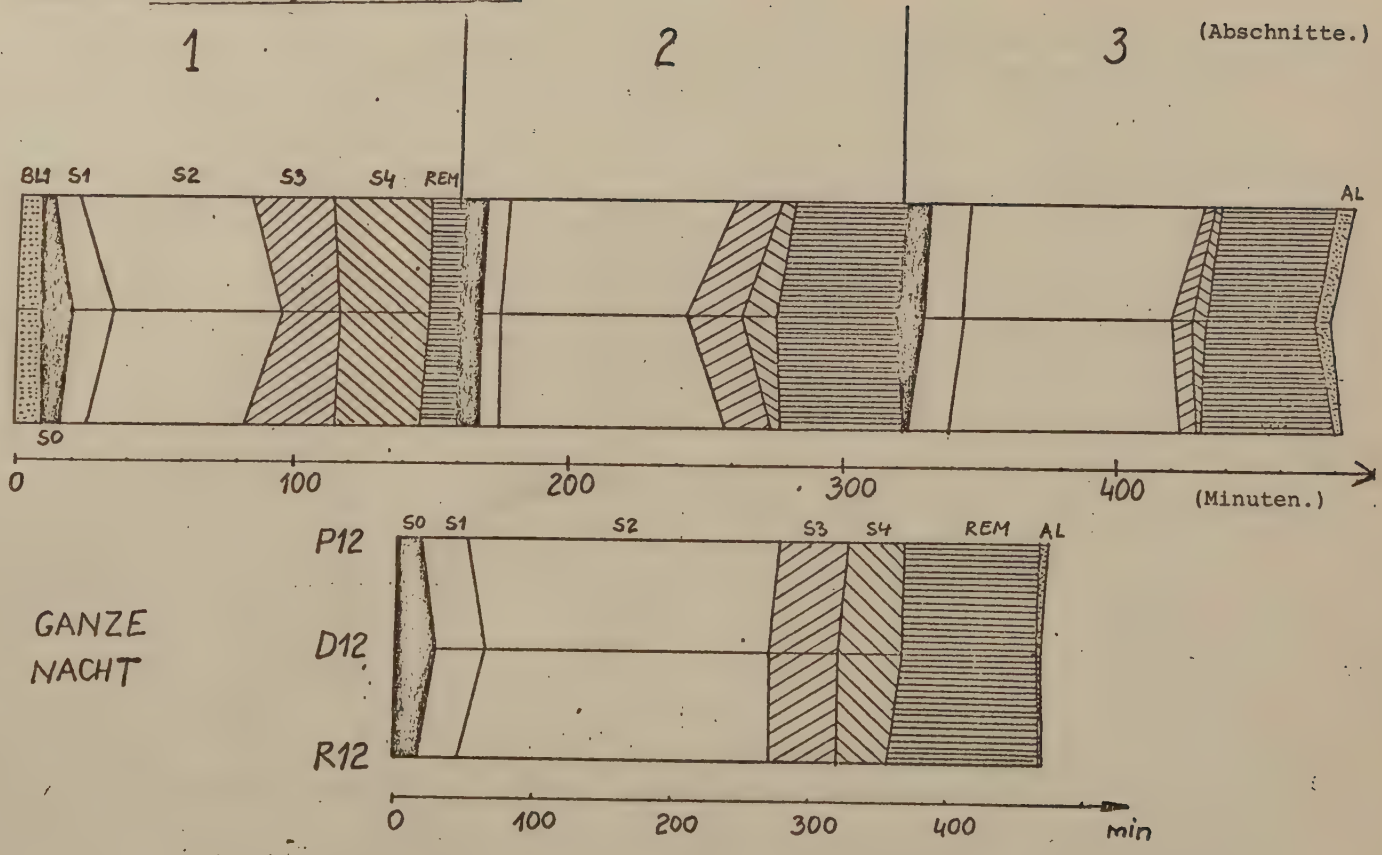


Abb.12: Kreislaufparameter.

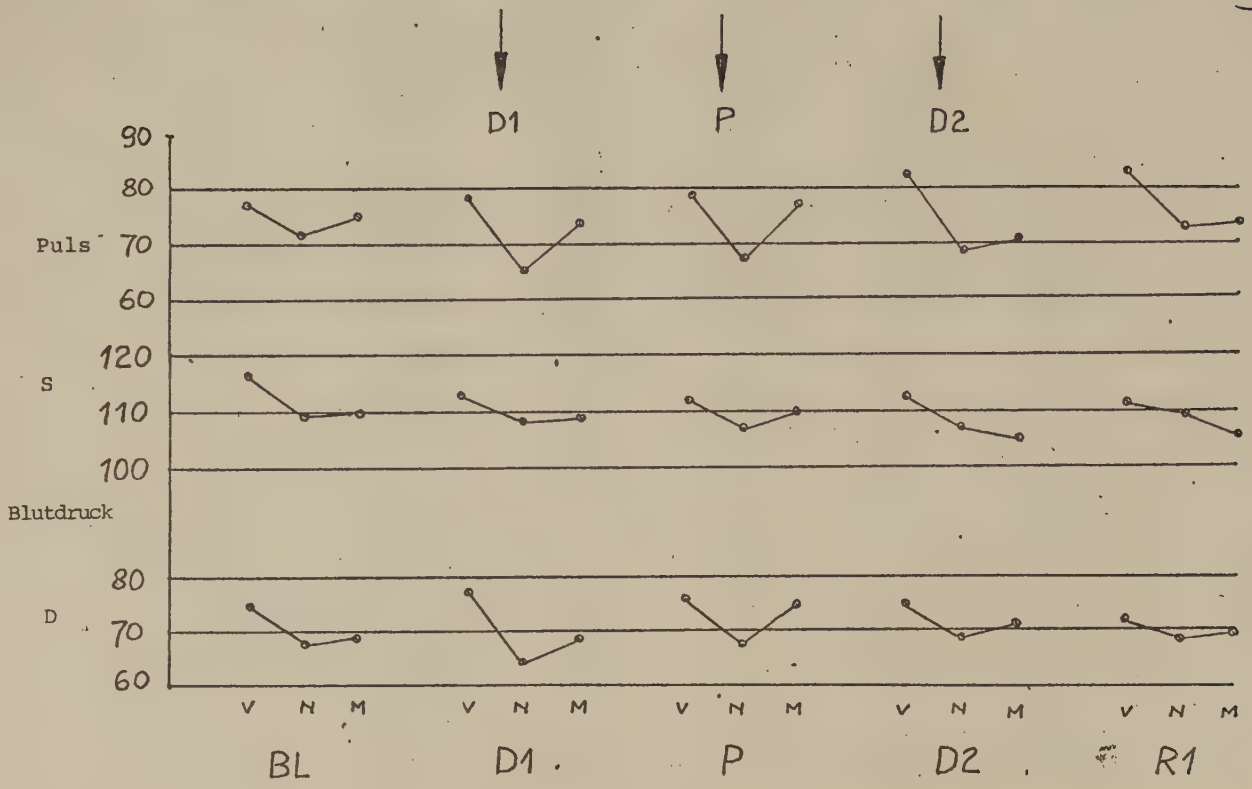


Abb.13: Auswertung der subjektiven Daten.

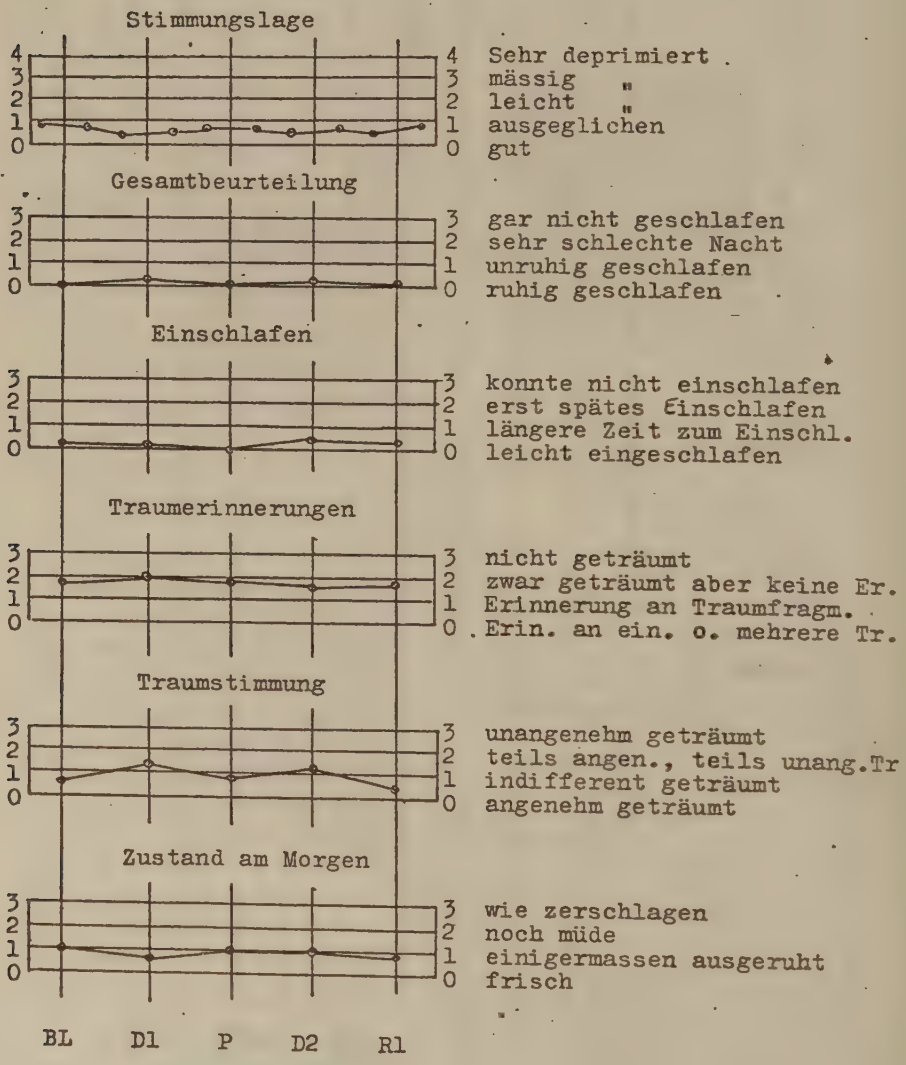
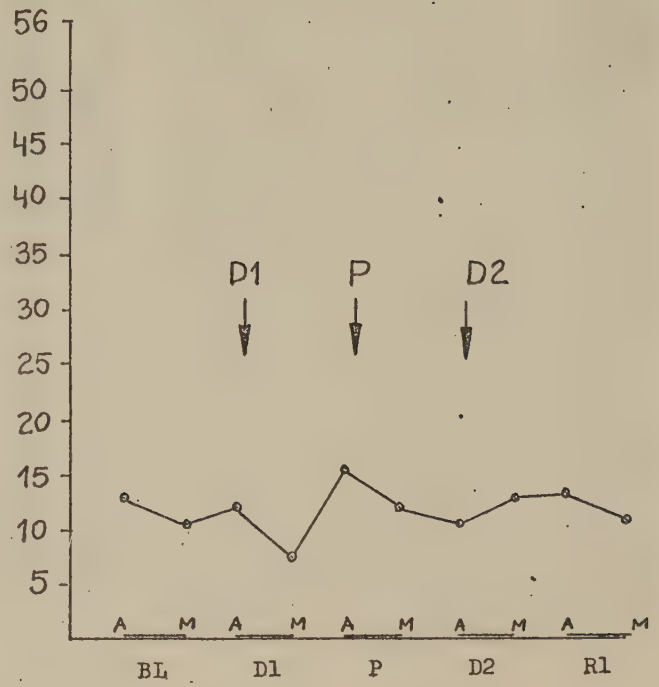


Abb.14: Depressionsindex.



L i t e r a t u r .

1) Bergonzi P. et al.: Tryptophan and sleep in patients with neuropsychiatric syndromes. Riv.Neurol.43 (6) 403-410, 1973.

2) Bryson G.: Biogenic amines in normal and abnormal behavioral states. Clin.Chem.17 : 5, 1971.

3) Cazzula C.L.et al.: Sleep patterns in depressed patients treated with a MAO inhibitor. Correlation between EEG and metabolites of Tryptophan. Excerpta Medical Intern.Cong.Series 180 (199) 1969.

4) Chen C.N.: Plasma tryptophan and sleep. British Medical Journal. Dec.1974.

5) Dement W.C.: The biological role of REM sleep, in Sleep Physiology and Pathology, A Symposium A.Kales, Philadelphia: J.B.Lippincott Comp. p.245, 1969.

6) Evans J.I., Oswald I.: Some experiments in the chemistry of narcoleptic sleep. Brit.J.Psychiat.112, 401-404, 1966.

7) Feldberg W., Myers R.D.: Changes in temperatur produced by injections of amines into the anterior hypothalamus by cats. J.Physiol. (London) 177, 239 1965.

8) Hartmann E., Chung : L-tryptophan and sleep. Psychopharmacology 19, 114, 1971.

9) Hartmann E.: L-Tryptophan, a possible natural hypnotic substance. Jama Dez. 23-30 (1974) Vol.230.

10) Jouvet M.: The role of Monoamines and Acetylcholinecontaining neurons in the regulation of the sleepwaking cycle. Reviews of Physiology 64, Berlin 1972.

11) Mancia M.: EEG and behavioral changes owing to spliting of the brain stem in cats. Electroenceph. Clin.Neuroph.27, 487 (1969).

12) McClure D.J.: Biochemistry of depression. Can.Psychiat.Assoc.J.16, 247 (1971).

13) Michel F., Roffwarg H.P.: Chronic split brain stem. preparation. Effect on sleep-waking cycle. Experentia (Basel) 23, 126 (1967).

14) Moir A.T.B., Eccleston D.: The effects of precursor loading in the cerebral metabolism of 5-hydroxyondols. J.Neurochem.15, 1093 (1968).

15) Mourett J., Bobillier P., Jouvet M.: Insomnia following PCPA in the rat. Eur.J.Pharmac.5, 17 (1968).

16) Naylor W.G.: Cellular pharmacology of beta-blocking drugs. An Intern.Symposium Scanticon, Aarhus, Denmark May 1972.

17) Rechtschaffen A., Kales A. (eds.): A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, publication 204, Public Health Service, US Government Printing Office 1968.

18) Schilkrut J.J.: Neuropsychopharmacology and the affective disorders. N.Engl.Med.281 : 197, 248 and 302 (1969).

19) Turner P., Hedges A.: An Investigation of the central effects of oxprenolol. An Int.Symp.Scanticon, Aarhus, Denmark May 1972.

20) VanPraag H.M.: Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxyindols. Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia 70 : 219 (1967).

21) Weitzmann E.D., Rapport M.M. et al.: Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration : effect of p-chlorphenylalanin. Science 160 : 1361 (1968).

22) Wurtman R.J., Fernstrom J.D.: In perspectives in neuropharmacology. New York, Oxford University Press, 1972.

23) Wyatt R.J. et al.: Effects of L-Tryptophan (a natural sedative) on human sleep. The Lancet 7678, 842-846 (1970).

LEBENSLAUF von Antoni Piergies ,

24.3.1945 geboren in Zawoja, Polen, als Ältester von drei Geschwistern.

1952-1959 Grundschule in Makow Podh., Polen.

1959-1963 Oberschule in Sucha, Polen.

11.6.1963 Reifeprüfung in Sucha, Polen.

1963-1965 Studium der Fachrichtung Maschinenbau an der TH Krakow, Polen.

1965-1969 Studium der Elektrotechnik an der TH Magdeburg, DDR.

24.1.1969 Dipl.-Ingenieur-Prüfung im Fach Regelungstechnik.

1969-1971 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Berg- und Hüttenakademie in Krakow, Polen.

10.7.1971 Heirat; im Dezember 1971 Auswanderung in die USA.

1972-1973 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in Rush Presb. St.Luke's Medical Center, Chicago/USA in der Radiologischen Abteilung.

1973-1978 Studium der Medizin an der Universität München.